

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 83107908.2

22 Anmeldetag: 10.08.83

51 Int. Cl.³: C 07 C 103/28

C 07 D 333/20, C 07 D 333/38
 C 07 D 333/24, C 07 D 333/22
 C 07 C 101/42, C 07 C 121/78
 C 07 C 101/28, C 07 C 143/80
 C 07 C 93/14

30 Priorität: 10.08.82 CH 4787/82
27.05.83 CH 2897/83

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.02.84 Patentblatt 84/8

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

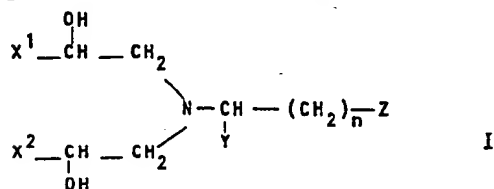
72 Erfinder: Allig, Leo, Dr.
Liebrütstrasse 32
CH-4303 Kaiseraugst(CH)

72 Erfinder: Müller, Marcel, Dr.
Quellenweg 10
CH-4402 Frenkendorf(CH)

74 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,
Patentanwälte Dr. Franz Lederer Dipl.-Ing. Reiner F.
Mayer-Roxlau Lucile-Grahn-Strasse 22
D-8000 München 80(DE)

64 Neue Phenäthanolamine.

67 Die tertiären Amine der Formel



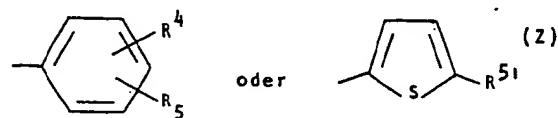
worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5;

X¹ Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl;

X² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxy oder nieder-Alkoxy-carbonyl;

Z ein Rest der Formel



Amino, Acylamino, nieder-Alkoxybenzylamino, Nitro, Carbamoyl, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl;

R⁴, R⁵ and R⁵¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest -C(R⁶)=C(R⁷)COOR⁸, -SO₂R⁸, -C(O)R⁸ oder -CH₂R¹⁰,

wobei R⁴ nicht Wasserstoff ist, falls R⁵ Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist;

R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

R⁹ Amino, mono-nieder-Alkylamino oder eine Gruppe R;

R di-nieder-Alkylamino-Piperidino, Morpholino, Thiamorpholino, Piperazino oder den Aetherrest eines niederaliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines Phenols; und

R¹⁰ eine Gruppe R darstellt und, falls R¹, R² und R³ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzoyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, nieder-Alkoxybenzylamino oder Trifluormethyl, und gleichzeitig Y Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Hydroxymethyl sind, R¹⁰ auch eine Gruppe Amino oder mono-nieder-Alkylamino darstellen kann,

sowie die physiologisch verträglichen Salze davon wirken hypoglykämisch und vermindern die Glykosurie. Sie werden ausgehend von entsprechenden primären oder sekundären Aminen hergestellt.

10. Aug. 1983

RAN 4039/41

5

10

Neue Phenäthanolamine

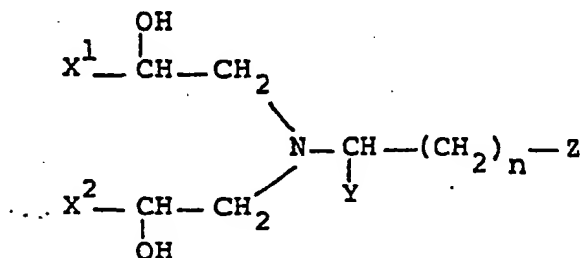
15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Phenäthanolamine, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue Zwischenprodukte dazu und pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Verbindungen.

20

Die erfindungsgemässen Phenäthanolamine sind Verbindungen der Formel

25



30

worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5;

X¹ Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl;

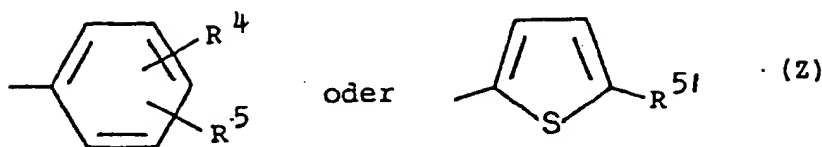
X² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl,

35

Y Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxy oder nieder-Alkoxycarbonyl;

Mé/15.7.83

Z ein Rest der Formel



10 R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, Acylamino, nieder-Alkoxybenzylamino, Nitro, Carbamoyl, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl;

15 R^4 , R^5 und R^{51} Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R^{10}$, wobei R^4 nicht Wasserstoff ist, falls R^5 Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist;

20 R^6 , R^7 und R^8 Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

R^9 Amino, mono-nieder-Alkylamino oder eine Gruppe R;

25 R di-nieder-Alkylamino, Piperidino, Morpholino, Thiamorpholino, Piperazino oder den Aetherrest eines niederaliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines Phenols; und

30 R^{10} eine Gruppe R darstellt und, falls R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, nieder-Alkoxybenzylamino oder Trifluormethyl, und gleichzeitig Y Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Hydroxymethyl sind, R^{10} auch eine Gruppe Amino oder mono-nieder-Alkylamino darstellen kann,

35 sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Reste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobei Reste mit 1-4 Kohlen-

stoffatomen bevorzugt sind. Alkyl- und Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein, Beispiele sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl und Isobutyl bzw. Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und Isobutoxy. Acyl-
5 reste leiten sich von aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren ab, z.B. nieder-Alkancarbon-
säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure; oder Phenyl-nieder-alkancarbonsäuren, wie Phenylessigsäure; oder Benzoesäure. Beispiele von Alkohol-
10 resten R sind nieder-Alkoxygruppen; Cyclohexyloxy und Cyclopentyloxy; sowie Benzyloxy und substituierte Benzyl-
oxygruppen wie p-Methoxybenzyloxy. Halogen ist vorzugsweise Chlor oder Brom.

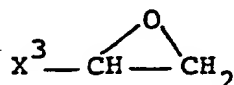
15 Die Verbindungen der Formel I bilden mit Säuren Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Salze sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie
20 Methansulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Aepfelsäure, Fumarsäure, Phenylessigsäure oder Salicylsäure. Carbonsäuren der Formel I können als Salze vorliegen. Beispiele für solche Salze sind Alkali-
metall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammonium-
25 salze, wie Na-, K-, Ca-, Trimethylammonium- und Aethanol-
ammoniumsalze.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können somit als optisch
30 aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Racemate vorliegen.

X^1 ist vorzugsweise Phenyl oder m-Trifluormethyl-phenyl, insbesondere Phenyl. X^2 ist vorzugsweise Phenyl,
35 m-Trifluormethyl-phenyl, nieder-Alkyl oder Wasserstoff, insbesondere Phenyl. Y ist vorzugsweise Wasserstoff oder nieder-Alkyl, insbesondere Methyl. R^4 ist vorzugsweise Wasserstoff. R^5 und R^{51} sind vorzugsweise nieder-Alkanoyl,

Carbamoyl, Sulfamoyl, nieder-Alkoxycarbonyl oder nieder-Alkylcarbamoyl, insbesondere nieder-Alkanoyl oder Carbamoyl.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man ein Epoxid der Formel



II

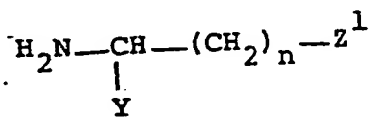
- 10 oder ein β -Ketoalogenid der Formel



III

mit einem Amin der Formel

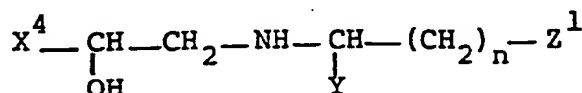
15



IV

oder

20

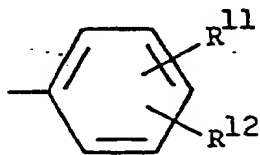


V

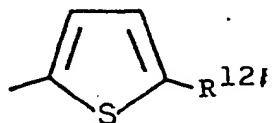
worin Hal Brom, Chlor oder Jod; eine der Gruppen X^3 und X^4 eine Gruppe X^1 und die andere eine Gruppe X^2 darstellt;

25

Z^1 einen Rest



oder

 (Z^1)

30

R^{11} , R^{12} und R^{121} Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)\text{COOR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ oder $-\text{CH}_2\text{R}$, wobei R^{11} nicht Wasserstoff ist, falls R^{12} Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist; und n , X^1 , X^2 , Y , R , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die bereits angegebene Bedeutung haben,

35

umsetzt, wobei X^3 eine Gruppe X^1 ist, falls man eine Verbindung der Formel II oder III mit einer solchen der Formel IV umsetzt; dass man eine in einer erhaltenen Verbindung vorhandene $X^1-C(O)-$ bzw. $X^2-C(O)-$ Gruppe zu einer $X^1-CHOH-$ bzw. $X^2-CHOH-$ Gruppe reduziert und dass man gewünschtenfalls einen in einer Gruppe X^1 , X^2 , Y oder Z^1 des Reaktionsproduktes enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt.

10 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IV oder V kann in für die Umsetzung von Epoxiden mit Aminen zu Aminoalkoholen an sich bekannter Weise vorgenommen werden. Zweckmässig werden die Reaktionspartner in einem geeigneten Lösungsmittel zusammengebracht
15 und erwärmt. Als Lösungsmittel kommen inerte organische Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Aether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan; oder Alkohole, wie Aethanol, in Betracht. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, zweckmässig arbeitet man bei Temperaturen zwischen
20 60°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer solchen der Formel IV oder V kann ebenfalls in an sich bekannter Weise, zweckmässig in Gegenwart eines Lösungsmittels, vorzugsweise eines aprotischen Lösungsmittels,
25 wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform, bei einer Temperatur bis zu 200°C durchgeführt werden.

Bei Umsetzung einer Verbindung III mit einer Verbindung IV bzw. V entstandene Ketogruppen $X^1-C(O)-$ bzw. $X^2-C(O)-$ werden in an sich bekannter Weise zu den sekundären Alkoholgruppen reduziert. Diese Reduktion kann unter den gleichen Bedingungen wie die weiter unten beschriebene Reduktion der Verbindungen VI-X durchgeführt werden, wobei
35 die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, insbesondere $NaBH_4$, auf Grund ihrer Selektivität bevorzugt ist.

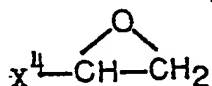
In dem so erhaltenen Reaktionsprodukt, einer Verbindung der Formel I, in der Z einen wie oben definierten Rest Z^1 darstellt, kann ein reaktionsfähiger Substituent, insbesondere eine Gruppe $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-C(O)R^9$ oder $-SO_2R^9$, funktionell abgewandelt werden. Die Veresterung einer Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Alkylhalogeniden, wie Methyljodid, und einer Base vorgenommen werden. Die Verseifung einer Estergruppe wird zweckmässig unter alkalischen Bedingungen, z.B. mittels wässrig-alkoholischem Alkalihydroxid, z.B. wässrig-methanolischem Kaliumhydroxid, vorgenommen.

Eine Carbamoylgruppe kann durch Reduktion, z.B. mit komplexen Metallhydriden wie $LiAlH_4$, zur Aminomethylgruppe reduziert werden. In analoger Weise kann eine mono-niederalkylierte Carbamoylgruppe zur entsprechenden N-mono-niederalkylierten Aminomethylgruppe reduziert werden.

Gewisse Ausgangsstoffe der Formel V sind bekannt, z.B. aus den europäischen Patentanmeldungen 21636 A1 und 6735 A1. Die Verbindungen der Formel V können dadurch erhalten werden, dass man

a) eine Verbindung der Formel

25

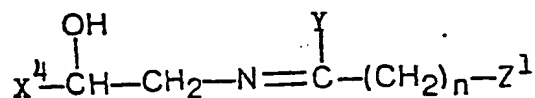


II-1

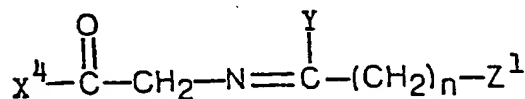
mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt; oder

30 b) eine Verbindung einer der Formeln

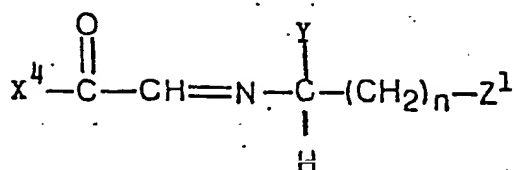
35



VI

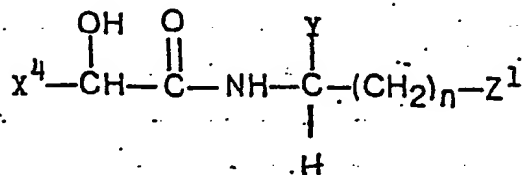


VII



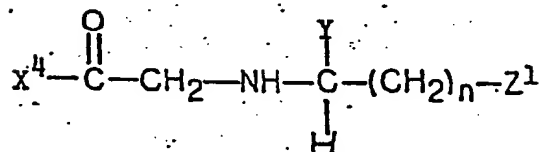
VIII

5



IX

10



X

reduziert,

15 wobei in den vorstehenden Formeln die Reste X^4 , Z^1 , Y und n die früher angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II-1 mit einer Verbindung der Formel IV kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig einem protischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, vorgenommen werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, sie kann zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches liegen.

25

Die Reduktion einer Verbindung der Formel VI kann durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren, wie Pd- oder Pt-Katalysatoren oder durch Behandlung mit einem komplexen Metallhydrid, wie NaBH_4 , vorgenommen werden. Hierbei können die für derartige Reduktionen üblichen Reaktionsbedingungen angewandt werden. Die katalytische Hydrierung wird zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, bei Raumtemperatur oder schwach erhöhter Temperatur, z.B. bei 20-80°C durchgeführt. Die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wird zweckmässig in einem niederen Alkanol, z.B. Methanol, bei Temperaturen von 20-30°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formeln VII, VIII, IX und X können mit einem komplexen Metallhydrid in Analogie zu den Verbindungen der Formel VI reduziert werden. Ein geeignetes komplexes Metallhydrid für die Reduktion der Verbindungen VII und VIII ist NaBH_4 . Die Verbindungen IX werden zweckmässig mit LiAlH_4 reduziert.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus, insbesondere des obesen Erwachsenenenddiabetikers verwendet werden. Im Tierexperiment wurde auf Verabreichung von Verbindungen der Formel I ein gesteigerter Katabolismus, vor allem der Fette, beobachtet. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Verbindungen der Formel I die Bildung von braunem Fettgewebe bei Ratten und obes-hyperglykämischen Mäusen stimulieren. Bekanntlich wird Defekten des braunen Fettgewebes eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Fettsucht zugeschrieben. An obes-hyperglykämischen Mäusen haben die Verbindungen der Formel I einen ausgeprägten antidiabetischen Effekt, indem sie hypoglykämisch wirken und die Glykosurie vermindern. Die Verbindungen der Formel I zeigen nur eine geringe Wirkung auf Herztätigkeit und Kreislauf. Die Dosierung kann in Abhängigkeit von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten 0,5-1000 mg, vorzugsweise 2-200 mg pro Tag für einen Erwachsenen betragen, wobei die Dosis als Einzeldosis oder in mehreren Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden kann.

30

Ferner konnte mit den Verbindungen der Formel I im Tierexperiment eine Erhöhung des Körper-Proteingehaltes und eine Erniedrigung des Fettgehalts nachgewiesen werden. Die Verbindungen der Formel I führen demnach zu einer Erhöhung der mageren Körpermasse auf Kosten von Fett. Daher können die Verbindungen der Formel I zunächst in der Humanmedizin zur Behandlung von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, z.B. bei Rekonvaleszenz nach Operation,

verwendet werden. Dabei sind die Verabreichungsdosen die gleichen wie bei der Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus.

- 5 Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können auch in der Ernährung von Masttieren, wie Rinder, Schweine, Schafe und Geflügel, Verwendung finden. Dabei können die Verabreichungsdosen und Verabreichungsformen die gleichen sein wie für Vitamine. Die Verbindungen der Formel I
10 können auch als Futterzusatz in Dosen von 0,01-100 mg/kg je nach Substanz, Tierart und Alter eingesetzt werden.

- Die pharmazeutischen Präparate enthalten den Wirkstoff zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen,
15 organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline und dergleichen. Die pharmazeutischen Präparate werden vorzugsweise oral, z.B. in Form von Tabletten,
20 Kapseln, Pillen, Pulver, Granulaten, Lösungen, Sirupen, Suspensionen, Elixiren und dergleichen verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von sterilen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, erfolgen. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein
25 und/oder Bestandteile enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Salze, um den osmotischen Druck zu variieren, und Puffersubstanzen.

- Die Aktivität der neuen Verbindungen der Formel I wird
30 aus den nachstehenden Versuchsergebnissen deutlich:

1) Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch

- Männliche Albinoratten im Gewicht von 160-180 g wurden
35 nach 24 Stunden Fasten in Stoffwechselkäfige gesetzt. Die Käfige wurden mit konstant 6 Liter Raumlufte/Minute, die bei einem Taupunkt von 11°C äquilibriert wurde, belüftet. Von der Abluft wurde nach erneuter Äquilibrierung während

Perioden von jeweils 14 Minuten Proben gesammelt und der Sauerstoff- und CO₂-Gehalt analysiert. Nach einer Anpassungszeit von 4 Stunden erhielten die in Gruppen zu 6 aufgeteilten Tiere entweder Placebo (5% Gummi arabicum) oder die Testsubstanz (suspendiert in 5% Gummi arabicum) per os. Danach wurden 12 Stunden lang die Bestimmungen durchgeführt. In Tabelle I ist der Prozentsatz des gemittelten Sauerstoffverbrauchs nach Medikation während der ersten 3 Stunden und der gesamten Versuchsdauer (12 Stunden) vom Sauerstoffverbrauch der Anpassungsperiode angegeben, wobei entsprechende Korrekturen für Änderungen in der Placebo-Gruppe berücksichtigt wurden.

Tabelle I

| Verbindung hergestellt in Beispiel No. | Dosis µM/kg | O ₂ -Verbrauch % vom Wert der Vorperiode | |
|--|----------------|--|---------------|
| | | 1.-3. Stunde | 1.-12. Stunde |
| 1 | 100 | 156 | 115 |
| 2 | 300 | 143 | 116 |
| 3 | 30 | 127 | 106 |
| 4 | 100 | 175 | 127 |
| 6 | 30 | 140 | 109 |
| 7 | 10 | 125 | 108 |
| 8 | 30 | 184 | 133 |
| 9 | 30 | 124 | 108 |
| 10 | 30 | 130 | 112 |
| 11 | 3 | 116 | 106 |
| 12 | 10 | 190 | 139 |
| 13 | 30 | 146 | 125 |
| 14 | 100 | 182 | 132 |
| 15 | 10 | 125 | 109 |
| 16 | 30 | 127 | 103 |
| 17 | 30 | 172 | 123 |
| 18 | 1 | 146 | 114 |
| 19 | 100 | 148 | 123 |
| 20 | 100 | 149 | 112 |
| 21 | 30 | 130 | 107 |

| | | | | |
|---|----|-----|-----|-----|
| | 22 | 10 | 113 | 115 |
| | 23 | 100 | 121 | 110 |
| | 24 | 30 | 154 | 111 |
| | 25 | 3 | 155 | 116 |
| 5 | 26 | 100 | 143 | 113 |

2) Katabole Wirkung auf die Lipide

Gruppen von 4 männlichen Albinoratten im Gewicht von 10 320-360 g wurden ohne Zugang zu Futter in Stoffwechselkäfigen gehalten. Sauerstoffverbrauch und CO₂-Produktion wurde während 12 Stunden gemessen. Nach 4 Stunden erhielten die Tiere Placebo (5% Gummi arabicum) oder die Testsub-
 15 stanz (suspendiert in Gummi arabicum) per os. In der Tabelle II ist die gemittelte Abnahme des respiratorischen Quotienten (CO₂/O₂) während 8 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz im Vergleich zu den letzten 3 Stunden vor Verabreichung der Testsubstanz angegeben. In den Placebo-
 20 Gruppen aufgetretene Aenderungen wurden bei der Berechnung berücksichtigt.

Tabelle II

| Verbindung 25 hergestellt in Beispiel No. | Dosis µM/kg | Aenderung des respira- torischen Quotienten |
|---|----------------|--|
| 11 | 30 | -0,013 |
| 12 | 10 | -0,032 |

30 3) Wirkung auf Harn- und Blutglucose und die Bildung von braunem Fettgewebe

Weibliche hyperglykämische Fettmäuse wurden an eine auf 3 g/Tag/Tier begrenzte Futtermenge angepasst. Die
 35 Testverbindungen (suspendiert in 5% Gummi arabicum) oder Placebo (5% Gummi arabicum) wurden während 15 Tagen zweimal täglich oral verabreicht. Harn wurde während 6 Tagen wöchentlich gesammelt und Harnglucose bestimmt. Blutglucose

= 12 =

und das Gewicht des interskapulären braunen Fettgewebes wurden am Versuchsende bestimmt.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle III als Prozentsätze der Kontrollwerte angegeben.

Tabelle III

| Verbindung hergestellt in Beisp.No. | Dosis µM/kg pro Tag | Harn-glucose 1.Woche/2.Woche | | Blut- glucose | braunes Fettge- webe |
|---|---------------------------|---------------------------------|----|------------------|----------------------------|
| 12 | 60 | 35% | 4% | 50% | 224% |

4) Wirkung auf Körpergehalt an Protein und Fett

Weibliche hyperglykämische Fettmäuse wurden wie unter 3) beschrieben während 15 Tagen mit der Testverbindung behandelt. Nach Behandlungsende wurde die Karkass-Zusammensetzung bestimmt. Die Messresultate sind in Prozent des Karkassgewichts in Tabelle IV angegeben.

Tabelle IV

| Verbindung hergestellt in Beisp.No. | Dosis µM/kg/ Tag, oral | Protein-Gehalt | | Fettgehalt | |
|---|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Kontroll- Tiere | Präparat- Tiere | Kontroll- Tiere | Präparat- Tiere |
| 12 | 60 | 8,15% | 9,35% | 59,9% | 53,7% |

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

Beispiel 1

2,68 g 5-[3-[[*(S)*- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-
2-thiophencarbonsäureamid und 1,5 ml (*R*)-Phenyläthylenoxid
5 wurden in 37 ml DMSO 24 Stunden bei 95° gerührt. Das Reak-
tionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit
Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen
wurden noch zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im
Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an
10 Kieselgel mit Aether-Methanol gab 1,48 g 5-[3-[[*(R)*- β -
Hydroxyphenäthyl]-[*(S)*- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-
2-thiophencarbonsäureamid, UV: $\epsilon_{277} = 10780$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-[3-[[*(S)*- β -
15 Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-thiophencarbonsäureamid
kann wie folgt hergestellt werden:

2-(*p*-Toluolsulfonyloxy)propylthiophen (J. Org. Chem.
36, 1971, 2236) wurde mit Acetylchlorid und Aluminiumtri-
20 chlorid in Methylenchlorid zu 5-Acetyl-2-(*p*-toluolsulfonyl-
oxy)propylthiophen umgesetzt. Mit Natriumazid in DMSO wurde
daraus 5-(3-Azidopropyl)-2-thienyl-methylketon erhalten.
Oxidation mit Hypobromid gab 5-(3-Azidopropyl)-2-thiophen-
carbonsäure, Smp. 71-72°. Umsetzen dieser Säure mit Thio-
25 nylchlorid und anschließende Behandlung mit konz. Ammoniak
führte zum 5-(3-Azidopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid,
Smp. 85-87°. Daraus erhält man nach Behandlung mit Tri-
phenylphosphin und Hydrolyse (J. Org. Chem. 40, 1975, 1659)
5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 143,5-
30 144° (aus Wasser).

5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid wurde in
DMSO bei 95° mit (*S*)-Phenyläthylenoxid erwärmt. Das Reak-
tionsgemisch wurde mit Wasser und Methylenchlorid verdünnt,
35 die wässrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid ex-
trahiert; die Methylenchloridphasen wurden mit Wasser ge-
waschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum ein-
gedampft. Chromatographie des Rückstandes mit Methanol an

Kieselgel gab 5-[3-[[*(S)*- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 94-96°C, $[\alpha]_{589} = +19^\circ$ ($c = 0,1\%$ in Dioxan), $\epsilon_{256} = 8490$, $\epsilon_{275} = 10780$.

5

Beispiel 2

5 g 5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid und 3,4 ml (*S*)-Phenyläthylenoxid wurden in 68 ml DMSO 26 Stunden bei 95° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml
10 Wasser gegossen und dreimal mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Aether-Methanol gab 2,85 g 5-[3-[Bis-(*S*)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-
15 2-thiophencarbonsäureamid, $[\alpha]_D = +76^\circ$ (in Dioxan, $c = 0,1\%$), UV: $\epsilon_{277} = 10390$.

Beispiel 3

20 750 mg 5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid und 0,47 ml (+)-Phenyläthylenoxid wurden in 4,7 ml Aethanol 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Aether-Methanol an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 400 mg 5-[3-[Bis-
25 (β -hydroxyphenäthyl)amino]propyl]-2-thiophencarbonsäureamid erhalten. UV: $\epsilon_{277} = 11250$.

Beispiel 4

30 30 g 5-(3-Aminopropyl)-2-thiophencarbonsäureamid und 20,2 ml (*R*)-Phenyläthylenoxid wurden in 400 ml DMSO 24 Stunden bei 95° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 1,3 l Wasser verdünnt und dreimal mit ca. 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-
35 lösungen wurden noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Aether-Methanol gab 21 g 5-[3-[Bis-[(*R*)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-

2-thiophencarbonsäureamid, UV: $\epsilon_{276} = 9900$, $[\alpha]_D = -69^\circ$ (in Dioxan, $c = 0,1\%$).

Beispiel 5

5

Gemäss Beispiel 3 wurde aus 4-(3-Aminopropyl)benzoesäure-methylester und (+)-Phenyläthylenoxid der p-[3-[Bis-(β -hydroxyphenäthyl)aminolpropyl]benzoesäure-methylester als amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{238} = 17520$.

10

Beispiel 6

Gemäss Beispiel 3 wurden aus 4-(3-Aminopropyl)benzoesäureamid und (+)-Phenyläthylenoxid das p-[3-[Bis-(β -hydroxyphenäthyl)aminolpropyl]benzamid erhalten; amorph; $\epsilon_{236} = 14270$.

15

Beispiel 7

Gemäss Beispiel 3 wurde aus 4-(3-Aminopropyl)benzoesäureamid und (R)-Phenyläthylenoxid das p-[3-Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminolpropyl]benzamid erhalten. $\epsilon_{234} = 14240$.

20

25

Beispiel 8

Gemäss Beispiel 3 wurde aus (S)-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin und (R)-Styroloxid das p-[(S)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl)aminol-butyl]-benzamid als amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{235} = 14130$; $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol).

30

Beispiel 9

Gemäss Beispiel 3 wurden aus 4-(3-Aminopropyl)benzolsulfonamid und R-Styroloxid das p-[3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminolpropyl]benzolsulfonamid als amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{225} = 16820$; $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 1,0$ in

35

Methanol).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-(3-Aminopropyl)-benzolsulfonamid kann wie folgt hergestellt werden:

5

p-Aminosulfonylbenzaldehyd wurde mit Diäthyl-cyanomethyl-phosphonat(NaH in Tetrahydrofuran zu 1-Cyano-2-(4-aminosulfonylphenyl)-äthan umgesetzt, welches in Methanol mit Raney-Cobat als Katalysator zum 4-(3-Aminopropyl)-benzolsulfonamid hydriert wurde.

10

Beispiel 10

Gemäss Beispiel 3 wurde aus R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin und (S)-Phenyläthylenoxid das p-[(R)-3-[Bis-[(S)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid als farblose, amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{235} = 14230$; $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (c = 1,0 in Methanol).

20

Beispiel 11

Gemäss Beispiel 3 wurde aus R-1-Methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)propylamin und R-Styroloxid das p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzolsulfonamid als amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{224} = 17410$; $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c = 0,5 in Methanol).

25

Beispiel 12

Gemäss Beispiel 3 wurde aus R-Styroloxid und R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin das p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid erhalten. $\epsilon_{234} = 14490$; $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ (c = 0,8 in Methanol).

30

35

Beispiel 13

Gemäss Beispiel 3 wurde aus R-Styroloxid und S-1-Methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)propylamin das p-[(S)-3-

[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzolsulfonamid als amorphe Substanz erhalten. $\epsilon_{232} = 14820$; $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol).

- 5 Das als Ausgangsmaterial verwendete S-1-Methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)propylamin kann wie folgt hergestellt werden:

4-(4-Aminosulfonylphenyl)butanon-2 wurde mit S-(-)- α -
10 Phenyläthylamin und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator in Toluol unter Wasserabscheidung zur Schiff'schen Base S-N-(α -Methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)-propylimin umgesetzt. Das Imin wurde in Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel zu einem Gemisch der optischen Iso-
15 meren von N-(α -Methylbenzyl)-1-methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)propylamin hydriert. Das Amin wurde mit Oxalsäure in ein Gemisch der Oxalate übergeführt, aus dem durch zweimalige Kristallisation reines S-1-Methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)propylamin-oxalat, Smp. $123-127^\circ$, $[\alpha]_D^{20} =$
20 -68° ($c = 1,0$ in Methanol) erhalten wurde. Hydrogenolyse dieser Substanz in Alkohol unter 4 bar H_2 bei $60^\circ/24$ Stunden lieferte reines S-1-Methyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)-propylamin.

25

Beispiel 14

Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 1,0 g p-[3-[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzamid in 20 ml 90% Aethanol gibt man unter Rühren 5 ml Aethylenoxid.
30 Nach 30 Minuten Rühren bei $+5^\circ$ war alles gelöst, worauf die Lösung noch 20 Stunden bei $+5^\circ$ gehalten wurde. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Aethylenoxid im Vakuum eingedampft und der Rückstand über 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester-Methanol (95:5)
35 konnten 1,0 g reines, amorphes p-[3-[(2-Hydroxyäthyl)-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzamid eluiert werden. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,5$ in Methanol); $\epsilon_{236} = 13700$.

Beispiel 15

Gemäss Beispiel 3 wurde aus (S)-1-Methyl-3-(4-methyl-aminocarbonylphenyl)propylamin und R-Styroloxid das p-[(S)-
 5 3-[Bis-[(R)- α -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]-N-methylbenzamid als amorphe Substanz erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 1,0 in Methanol), $\epsilon_{235} = 12800$.

Beispiel 16

10

Gemäss Beispiel 14 wurde aus p-[3-[[[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzamid und Propylenoxid (1,2-Epoxypropan) das p-[3-[[[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]-[(R,S)-2-hydroxypropyl]amino]propyl]benzamid als amorphe Substanz
 15 erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ (c = 0,4 in Methanol).

Beispiel 17

Gemäss Beispiel 14 wurde aus p-[(S)-3-[[[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]-butyl]benzamid und Aethylenoxid das p-[(S)-3-[(2-Hydroxyäthyl)-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid als Oel erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c = 0,5 in Methanol).

25

Beispiel 18

Gemäss Beispiel 14 wurde aus p-[(R)-3-[[[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]-butyl]benzamid und Aethylenoxid das p-[(R)-3-[(2-Hydroxyäthyl)-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid als farbloses Oel erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (c = 0,3 in Methanol).

Beispiel 19

35 850 mg 5-[3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-thiophencarbonsäureamid und 300 mg LiAlH_4 wurden in 60 ml THF 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2N Natronlauge vorsichtig zersetzt und dreimal

mit Aether extrahiert. Die Aetherlösungen wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methanol gab 650 mg 5-[3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-amino-methyl-thiophen.

Beispiel 20

Gemäss Beispiel 14 wurde aus p-[3-[[(R)]- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzolsulfonamid und Äthylenoxid das p-[3-[(2-Hydroxyäthyl)-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]-propyl]benzolsulfonamid als farbloses Öl erhalten.
 $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 0,3$ in Methanol); $\epsilon_{224} = 14720$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete p-[3-[[(R)]- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzolsulfonamid kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Mischung von 20 g 4-(3-Aminopropyl)benzolsulfonamid, 16,8 g (R)-Styrol oxyd und 500 ml Acetonitril wurde 40 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgedampft und der Rückstand auf 1 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/ n -Propanol/25% NH_3 (1600:100:4) konnten 8,3 g reines p-[3-[[(R)]- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzolsulfonamid vom Schmelzpunkt 165-166° (aus Acetonitril) isoliert werden, $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol), $\epsilon_{224} = 14710$.

Beispiel 21

Gemäss Beispiel 3 wurde aus 4-(3-Aminopropyl)benzonitril und R -Styrol oxyd das p-[3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]benzonitril als farbloses Öl erhalten.
 $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 0,4$ in Methanol); $\epsilon_{232} = 17570$.

Beispiel 22

Gemäss Beispiel 3 wurde aus p-[(R)-2-Aminopropyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester und 3-Trifluormethyl-styroloxid
5 der p-[(R)-2-Bis-[(RS)- β -hydroxy-m-(trifluormethyl)phen-
äthyl]propyl]- β -methyl-zimtsäuremethylester erhalten. $[\alpha]_D^{20}$
= -53° (c = 0,2 in Methanol); $\epsilon_{276} = 18500$.

Beispiel 23

10

Gemäss Beispiel 3 wurde aus p-[(S)-2-Aminopropyl]-benzoesäure und R-Styroloxid die p-[(S)-2,2-Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminolpropyl]benzoesäure erhalten. $[\alpha]_D^{20} =$
-3° (c = 0,5 in Methanol); $\epsilon_{233} = 11700$.

15

Beispiel 24

Gemäss Beispiel 3 wurde aus p-[(S)-2-Aminopropyl]-benzamid und Styroloxid das p-[(S)-2,2-Bis-[(R)- β -hydroxy-
20 phenäthyl]aminolpropyl]benzamid erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$ (c = 0,8 in Methanol); $\epsilon_{226} = 11700$.

Beispiel 25

25

In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus (R,S)-5-(3-Amino-butyl)-2-thiophencarbonsäureamid und (R)-Phenyläthylenoxid das 5-[(RS)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminol]butyl-2-thiophencarbonsäureamid erhalten. $[\alpha]_D = -90^\circ$ (0,1% in Dioxan); UV: $\epsilon_{277} = 11100$, $\epsilon_{255} = 8700$.

30

Das als Ausgangsmaterial verwendete (R,S)-5-(3-Amino-butyl)-2-thiophencarbonsäureamid kann wie folgt hergestellt werden:

35

4-(5-Acetyl-2-thienyl)-2-butanon (Tetrahedron 35, 1979, 329) wurde mit Äthylenglykol, o-Ameisensäuretriäthylester und p-Toluolsulfonsäure in Methylenchlorid selektiv zu Methyl 5-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)äthyl]-2-thienyl-

keton umgesetzt. Oxidation mit Natriumhypobromit und anschliessende Hydrolyse gab 5-(3-Oxobutyl)-2-thiophencarbonsäure. Mit NaBH_4 wurde daraus 5-(3-Hydroxybutyl)-2-thiophencarbonsäure erhalten, welche in Dimethylacetamid mit Methyljodid und Natriumbicarbonat in den Methylester übergeführt wurde. Behandlung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin und Reaktion mit Natriumazid in DMSP gab 5-(3-Azidobutyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester, aus welchem durch Verseifung die entsprechende Säure erhalten wurde.

10 Mit Thionylchlorid wurde deren Säurechlorid hergestellt, aus dem mit konz. Ammoniak in Aether 5-(3-Azidobutyl)-2-thiophencarbonsäureamid erhalten wurde. Reduktion der Azidogruppe mit Triphenylphosphin und anschliessende Hydrolyse gab (R,S)-5-(3-Aminobutyl)-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 65-75°, $\epsilon_{256} = 7780$, $\epsilon_{275} = 9900$.

15

Beispiel 26

Ebenso wie in Beispiel 25 erhielt man aus p-(2-Aminoäthyl)benzamid und (R)-Phenyläthylenoxid das p-[2-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminoläthyl]benzamid. $[\alpha]_D = -59^\circ$ (0,1% in Dioxan). UV: $\epsilon_{234} = 13500$.

20

Das als Ausgangsmaterial verwendete p-(2-Aminoäthyl)benzamid kann wie folgt hergestellt werden:

25

p-(2-Bromäthyl)-acetophenon (J.A.C.S. 62, 1940, 1435) wurde mit Natriumazid in DMSP zu p-(2-Azidoäthyl)acetophenon umgesetzt. Oxidation mit Natriumhypobromid gab p-(2-Azidoäthyl)benzoesäure (Smp. 130-131°, aus Aceton-Hexan), die mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid und anschliessend mit Ammoniak ins p-(2-Azidoäthyl)benzamid überging. Behandlung mit Triphenylphosphin und Hydrolyse gab p-(2-Aminoäthyl)benzamid, Smp. 132-133° (aus Aethanol).

30

35

Beispiel 27

In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus (R)-Phenyläthylen-oxid und 5-(2-Aminoäthyl)-2-thiophencarbonsäureamid das
5 5-[2-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminoläthyl]-2-thiophen-
carbonsäureamid erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (0,1% in Dioxan),
 $\epsilon_{277} = 10560$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-(2-Aminoäthyl)-
10 2-thiophencarbonsäureamid kann wie folgt hergestellt
werden:

2-(2-Thienyl)äthyl-p-toluolsulfonat (J.A.C.S. 95,
1973, 1247), Acetylchlorid und Aluminiumchlorid wurden in
15 Methylenchlorid zu 2-[(5-Acetyl-2-thienyl)äthyl]-p-toluol-
sulfonat umgesetzt (Smp. 111-112°, aus Aethanol). Dieses
wurde mit Natriumazid in DMSO in das 5-(2-Azidoäthyl)-2-
thienylmethylketon übergeführt. Oxidation mit Natriumhypo-
bromit lieferte die 5-(2-Azidoäthyl)-2-thiophencarbonsäure
20 vom Smp. 53-55°, die mit Thionylchlorid das entsprechende
Säurechlorid ergab, welches mit Ammoniak zum 5-(2-Azido-
äthyl)-2-thiophencarbonsäureamid umgesetzt wurde (Smp.
104-105°, aus Aethanol). Reaktion mit Triphenylphosphin
und Hydrolyse (J. Org. Chem. 40, 1975, 1659) gab 5-(2-
25 Aminoäthyl)-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 134-136°, aus
Acetonitril.

Beispiel 28

30 In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus (R)-Phenyläthylen-
oxid und 5-[(RS)-2-Aminopropyl]-2-thiophencarbonsäureamid
das 5-[(RS)-2-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]aminolpropyl]-2-
thiophencarbonsäureamid hergestellt, $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ (c = 0,1%
in Dioxan), $\epsilon_{279} = 8450$.

35

Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-[(RS)-2-Amino-
propyl]-2-thiophencarbonsäureamid kann wie folgt herge-
stellt werden:

α -Methyl-2-thiophenäthanol (J.A.C.S. 64, 1942, 477), Acetylchlorid und Aluminiumchlorid wurden in Methylenchlorid zu (RS)-2-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-methyläthylacetat umgesetzt. Mit Natronlauge in Methanol wurde dieses zu
5 5-[(RS)-2-Hydroxypropyl]-2-thienylmethylketon verseift und anschliessend mit p-Toluolsulfochlorid zu (RS)-2-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-methyläthyl-p-toluolsulfonat umgesetzt, Smp. 101-103°. Mit Natriumazid in DMSO wurde daraus 5-[(RS)-2-Azidopropyl]-2-thienylmethylketon erhalten, welches mit
10 Brom in Natronlauge zur 5-[(RS)-2-Azidopropyl]-2-thiophencarbonsäure oxidiert wurde. Mit SOCl_2 wurde daraus das entsprechende Säurechlorid, und aus diesem mit Ammoniak 5-[(RS)-2-Azidopropyl]-2-thiophencarbonsäureamid hergestellt, Smp. 79-80°C, aus Aether. Behandlung mit Triphenyl-
15 phosphin und Hydrolyse gab 5-[(RS)-2-Aminopropyl]-2-thiophencarbonsäureamid, Smp. 91-92° aus Acetonitril.

Beispiel 29

20 Aus (RS)-5-(3-Aminobutyl)-2-thiophencarbonsäureamid und m-(Trifluormethyl)phenyläthylenoxid wurde in Analogie zu Beispiel 4 das 5-[(RS)-3-[Bis[(RS)- β -hydroxy-m-(trifluormethyl)-phenäthyl]amino]butyl]-2-thiophencarbonsäureamid hergestellt, $\epsilon_{272} = 11840$.

25

Beispiel 30

5 g (E)-5-[(RS)-2-Aminopropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester und 3,7 g m-(Trifluormethyl)phenyl-
30 äthylenoxid wurden in 50 ml DMSO 22 Stunden bei 90° gerührt. Es wurden nochmals 1,23 g (Trifluormethyl)phenyläthylenoxid zugegeben und es wurde weitere 19 Stunden auf 90° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu Beispiel 4. Chromatographie an Kieselgel gab (E)-5-[(RS)-2-[bis-
35 [(RS)- β -hydroxy-m-(trifluormethyl)phenäthyl]amino]propyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{323} = 17310$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete (E)-5-[(RS)-2-Aminopropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester kann wie folgt hergestellt werden:

- 5 5-[(RS)-2-Hydroxypropyl]-2-thienylmethylketon und Triäthylphosphonoacetat wurden in Alkohol in Gegenwart von Natriumäthylat zu (E)-5-[(RS)-2-Hydroxypropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester umgesetzt. Mit p-Toluolsulfochlorid wurde daraus der (E)- β -Methyl-5-[(RS)-2-[(p-toluol-
- 10 sulfonyl)oxylpropyl]-2-thiophenacrylsäureäthylester erhalten (Smp. 121°, aus Methylenchlorid-Alkohol). Reaktion mit Natriumazid in DMSO gab den (E)-5-[(RS)-2-Azidopropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester. Reduktion mit Triphenylphosphin und Hydrolyse führte zum (E)-5-[(RS)-2-
- 15 Aminopropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $\epsilon_{320} = 17970$.

Beispiel 31

- 20 In Analogie zu Beispiel 30 wurden aus (E)-5-[(RS)-3-Aminobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester und (R)-Phenyläthylenoxid

- (E)-5-[(R)-3-[Bis[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]butyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$
- 25 (c = 0,1% in Dioxan), $\epsilon_{324} = 19030$, und
- (E)-5-[(S)-3-[Bis[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]butyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$
- (c = 0,1% in Dioxan), $\epsilon_{323} = 18050$

- 30 erhalten.

- Das als Ausgangsmaterial verwendete (E)-5-[(RS)-3-Aminobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester kann
- 35 wie folgt hergestellt werden:

(RS)-4-(2-Thienyl)-2-butanol (Coll. Czech. Chem. Comm. 41, 1976, 479), Acetylchlorid und Aluminiumchlorid wurden

in Methylenchlorid zu (RS)-3-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-methylpropylacetat umgesetzt. Mit NaOH in Methanol wurde dieses zu (RS)-5-(3-Hydroxybutyl)-2-thienylmethylketon verseift. Dieses reagierte in Alkohol in Gegenwart von Natriumalkoholat mit Triäthylphosphonoacetat zu (E)-5-[(RS)-3-Hydroxybutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester. Umsetzen mit p-Toluolsulfochlorid und anschliessende Behandlung mit Natriumazid gab (E)-5-[(RS)-3-Azidobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester. Daraus wurde durch Reduktion mit Triphenylphosphin und anschliessende Hydrolyse (E)-5-[(RS)-3-Aminobutyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester erhalten, $\epsilon_{320} = 17465$.

Beispiel 32

In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus m-(Trifluormethyl)-phenyläthylenoxid und p-(2-Aminoäthyl)-benzamid das p-[2-[Bis[(RS)- β -hydroxy-m-(trifluormethyl)phenäthyl]amino]-äthyl]benzamid hergestellt, $\epsilon_{232} = 14200$.

Beispiel 33

In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus (R)-Phenyläthylenoxid und 2-Acetyl-5-[(RS)-2-aminopropyl]thiophen das 5-[(RS)-2-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-2-thienylmethylketon synthetisiert, $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c = 0,1% in Methanol), $\epsilon_{298} = 10400$, $\epsilon_{263} = 7250$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Acetyl-5-[(RS)-2-aminopropyl]thiophen kann dadurch hergestellt werden, dass man das 5-[(RS)-2-Azidopropyl]-2-thienylmethylketon mit Triphenylphosphin umsetzt und anschliessend mit wässrigem Ammoniak hydrolysiert.

Beispiel 34

In Analogie zu Beispiel 30 wurden aus (E)-5-[(RS)-2-Aminopropyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester und
 5 (R)-Phenyläthylenoxid

(E)-5-[(R)-2-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (c = 0,1% in Methanol), $\epsilon_{324} = 18690$, und
 10 (E)-5-[(S)-2-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]propyl]- β -methyl-2-thiophenacrylsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (c = 0,1% in Methanol), $\epsilon_{325} = 18250$

erhalten.

15

Beispiel 35

In Analogie zu Beispiel 30 wurden aus 5-[(RS)-3-Aminobutyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester und (R)-Phenyl-
 20 äthylenoxid

5-[(R)-3-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ (c = 0,1% in MeOH), $\epsilon_{279} = 13180$, $\epsilon_{255} = 9540$, und
 25 5-[(S)-3-[Bis[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c = 0,1% in MeOH), $\epsilon_{279} = 12150$, $\epsilon_{255} = 8914$

erhalten.

30

Das als Ausgangsmaterial verwendete 5-[(RS)-3-Aminobutyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester kann dadurch hergestellt werden, dass man den 5-(3-Azidobutyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester mit Triphenylphosphin in Pyridin
 35 umsetzt und mit konz. Ammoniak zum 5-[(RS)-3-Aminobutyl]-2-thiophencarbonsäuremethylester, $\epsilon_{278} = 11280$, $\epsilon_{254} = 8760$ hydrolysiert.

Beispiel 36

Gemäss Beispiel 2 wurde aus p-(3-Aminopropyl)-benzoesäuremethylester und (R)-Styroloxid der p-[Bis[(R)-Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzoesäuremethylester als amorphe Substanz erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 1,0% in Methanol), $\epsilon_{238} = 13770$.

Beispiel 37

Gemäss Beispiel 2 wurde aus p-[(R)-2-Aminopropyl]-benzamid und (R)-Styroloxid das p-[(R)-2-[Bis[(R)- β -Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzamid in amorpher Form erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$ (c = 0,71% in Methanol), $\epsilon_{232} = 13780$.

Beispiel 38

Gemäss Beispiel 2 wurde aus R-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylamin und 3-Trifluormethylstyroloxid das p-[(R)-3-[Bis[(RS)- β -Hydroxy-m-(trifluormethyl)phenäthyl]amino]butyl]benzamid als amorphe Substanz erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c = 1,0% in Methanol), $\epsilon_{235} = 14990$.

Beispiel 39

Gemäss Beispiel 2 wurde aus p-[(R)-2-Aminopropyl]-benzoesäuremethylester und Styroloxid der p-[2-[bis[(R)-Hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzoesäuremethylester erhalten (amorph). $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ (c = 0,6% in Methanol), $\epsilon_{237} = 15720$.

Beispiel 40

Eine Mischung von 13,6 g 4-Amino-3,5-dichlorphenacylbromid und 4,6 g (R)-1-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)-propylamin in 100 ml Chloroform wurde 3 Stunden auf 50° erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 ml Methanol und 70 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren wurde eine Lösung von 3,0 g

NaBH₄ in 20 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 20° stieg. Nach beendigter Zugabe wurde noch 2 Stunden bei 5-10° gerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Das aus dem Methylenchlorid-Extrakt isolierte Material wurde auf Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform/n-Propanol/25% NH₃ (1000:10:1) wurde reines p-[(R)-3-[Bis[(RS)-4-amino-3,5-dichlor-β-hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid in amorpher Form erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c = 1,0% in Methanol), $\epsilon_{242} = 31080$, $\epsilon_{302} = 7250$.

Beispiel 41

Gemäss Beispiel 2 wurde aus R-Styrol oxyd und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthylamin der α, α' -[[[(3,4-Dimethoxyphenyl)-imino]dimethylen]bis[(R)benzylalkohol] erhalten (amorph), $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$ (c = 1,0 in Methanol), $\epsilon_{230} = 11020$; $\epsilon_{280} = 3090$.

Beispiel 42

Gemäss Beispiel 2 wurde aus 4-Benzyloxystyrol oxyd und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin der α, α' -[[[(3,4-Dimethoxyphenyl)imino]dimethylen]bis[(RS)-p-(benzyloxy)benzylalkohol] erhalten (amorph), $\epsilon_{226} = 37930$, $\epsilon_{274} = 6970$, $\epsilon_{280} = 6610$.

Beispiel 43

Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

| | |
|---|--------|
| Wirkstoff der Formel I, z.B. das p-[(R)-3-[Bis-[(R)-β-hydroxyphenäthyl]- amino]butyl]benzamid | 250 mg |
| Lactose | 200 mg |
| 35 Maisstärke | 300 mg |
| Maisstärkepaste | 50 mg |
| Calciumstearat | 5 mg |
| Dicalciumphosphat | 45 mg |

Beispiel 44

216 mg p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]-
butyl]benzamid wurde in 2 ml Methanol gelöst und mit
5 58 mg Fumarsäure versetzt. Die Lösung wurde dann mit
10 ml Aether versetzt. Es schieden sich 210 mg kristal-
lines p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]-
benzamid-fumarat ab, die nach Umkristallisation aus.
Acetonitril bei 92-95° schmolzen; $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$ (c = 1,0
10 in Methanol). $\epsilon_{234} = 17400$.

Beispiel 45

In zu Beispiel 44 analoger Weise wurde das p-[(R)-3-
15 [Bis-[(R)- β -hydroxyphenäthyl]amino]butyl]benzamid-maleat
erhalten, Smp. 127-128° (in Methanol-Aether), $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$
(c = 0,8 in Methanol), $\epsilon_{232} = 16900$.

20

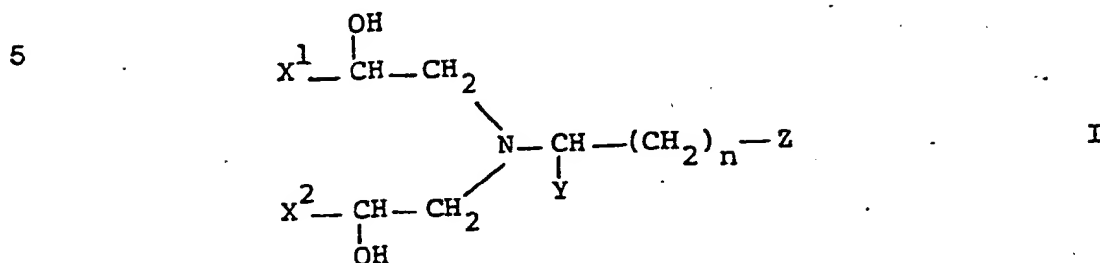
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5;

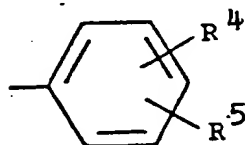
X¹ Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl;

X² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl,

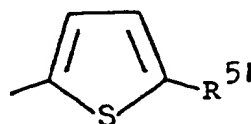
Y Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxy oder nieder-Alkoxycarbonyl;

Z ein Rest der Formel

20



oder



(Z)

25

R¹, R² und R³ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, Acylamino, nieder-Alkoxybenzylamino, Nitro, Carbamoyl, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl;

30

R⁴, R⁵ und R⁵¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest -C(R⁶)=C(R⁷)COOR⁸, -SO₂R⁹, -C(O)R⁹ oder -CH₂R¹⁰,

35

wobei R⁴ nicht Wasserstoff ist, falls R⁵ Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist; R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

- R^9 Amino, mono-nieder-Alkylamino oder eine Gruppe R;
R di-nieder-Alkylamino, Piperidino, Morpholino, Thiamorpholino, Piperazino oder den Aetherrest eines niederaliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines Phenols; und
 R^{10} eine Gruppe R darstellt und, falls R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyl-oxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, nieder-Alkoxybenzylamino oder Trifluormethyl, und gleichzeitig Y Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Hydroxymethyl sind, R^{10} auch eine Gruppe Amino oder mono-nieder-Alkylamino darstellen kann,
sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, in denen R^1 Wasserstoff, R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyl-oxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, Acylamino, nieder-Alkylbenzylamino, Nitro, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl; R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R^{10}$; R^5 und R^{51} Carboxy, Cyano, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R^{10}$ sind.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, in denen n 1 oder 2, insbesondere 2, ist.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, 2 oder 3, in denen X^1 Phenyl oder m-Trifluormethyl-phenyl, insbesondere Phenyl, ist.

5. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-4, in denen X^2 Phenyl, m-Trifluormethyl-phenyl, nieder-Alkyl oder Wasserstoff, insbesondere Phenyl, ist.

6. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1-5, in denen Y Wasserstoff oder nieder-Alkyl, insbesondere Methyl, ist.

7. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 oder 3-6, in denen R^4 Wasserstoff; R^5 und R^{51} nieder-Alkanoyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, nieder-Alkoxycarbonyl oder nieder-Alkylcarbamoyl, insbesondere nieder-Alkanoyl oder Carbamoyl, ist.

8. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 oder 3-7, in denen n 1 oder 2, insbesondere 2; X^1 Phenyl oder m-Trifluormethylphenyl, insbesondere Phenyl; X^2 Phenyl, m-Trifluormethyl-phenyl, nieder-Alkyl oder Wasserstoff, insbesondere Phenyl; Y Wasserstoff oder nieder-Alkyl, insbesondere Methyl; R^4 Wasserstoff, R^5 und R^{51} nieder-Alkanoyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, nieder-Alkoxycarbonyl, oder nieder-Alkylcarbamoyl, insbesondere nieder-Alkanoyl oder Carbamoyl, sind.

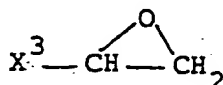
9. p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphenyläthyl]amino]-butyl]benzamid.

10. Verbindungen der Formel I und physiologisch verträgliche Salze davon als Mittel zur Behandlung der Fettleber, des Diabetes mellitus und von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind, bzw. als Futterzusatz für Masttiere.

11. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I oder an einem physiologisch verträglichen Salz davon.

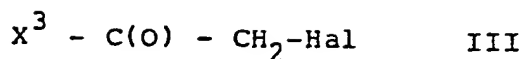
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und von physiologisch verträglichen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel

35

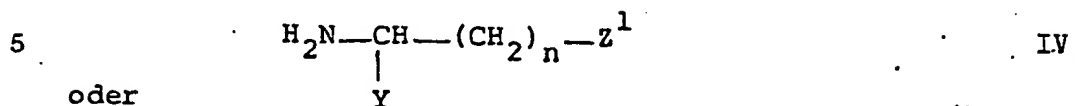


II

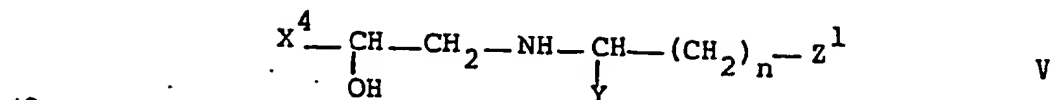
oder ein β -Ketoalogenid der Formel



mit einem Amin der Formel

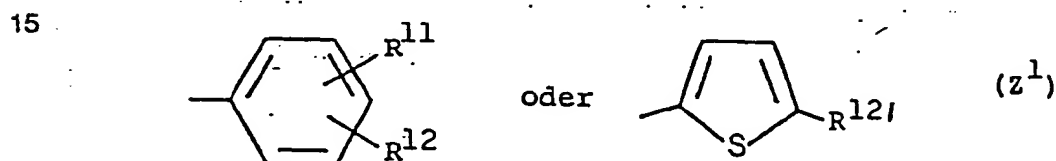


oder



worin Hal Brom, Chlor oder Jod; eine der Gruppen X^3 und X^4 eine Gruppe X^1 und die andere eine Gruppe X^2 darstellt;

Z^1 einen Rest



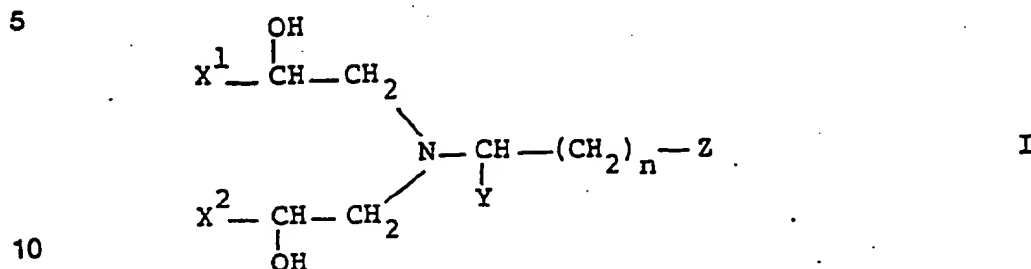
R^{11} , R^{12} und R^{121} Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, SO_2R^9 , $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R$, wobei R^{11} nicht Wasserstoff ist, falls R^{12} Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist;

und n , X^1 , X^2 , Y , R , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die bereits angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, wobei X^3 eine Gruppe X^1 ist, falls man eine Verbindung der Formel II oder III mit einer solchen der Formel IV umsetzt; dass man eine in einer erhaltenen Verbindung vorhandene $X^1-C(O)-$ bzw. $X^2-C(O)-$ Gruppe zu einer X^1-CHOH bzw. X^2-CHOH -Gruppe reduziert und dass man gewünschtenfalls einen in einer Gruppe X^1 , X^2 , Y oder Z^1 des Reaktionsproduktes enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt.

Patentansprüche für Oesterreich

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



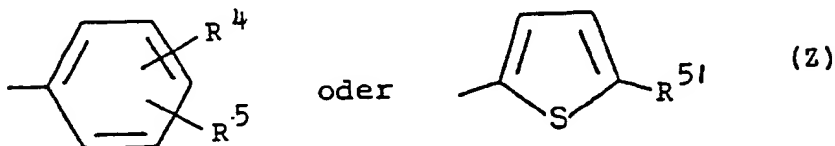
worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5;

X¹ Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl;

15 X² Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl oder durch R¹, R² und R³ mono-, di- oder tri-substituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxy oder nieder-Alkoxycarbonyl;

20 Z ein Rest der Formel



30 R¹, R² und R³ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, Acylamino, nieder-Alkoxybenzylamino, Nitro, Carbamoyl, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl;

35 R⁴, R⁵ und R⁵¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest -C(R⁶)=C(R⁷)COOR⁸, -SO₂R⁹, -C(O)R⁹ oder -CH₂R¹⁰, wobei R⁴ nicht Wasserstoff ist, falls R⁵ Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist;

R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

R^9 Amino, mono-nieder-Alkylamino oder eine Gruppe R;

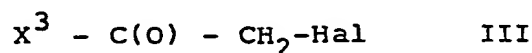
R di-nieder-Alkylamino, Piperidino, Morpholino, Thiamorpholino, Piperazino oder den Aetherrest eines niederaliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines Phenols; und

R^{10} eine Gruppe R darstellt und, falls R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyl-oxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, nieder-Alkoxybenzylamino oder Trifluormethyl, und gleichzeitig Y Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Hydroxymethyl sind, R^{10} auch eine Gruppe Amino oder mono-nieder-Alkylamino darstellen kann,

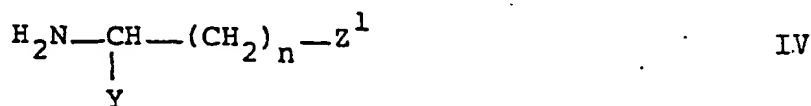
und von physiologisch verträglichen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



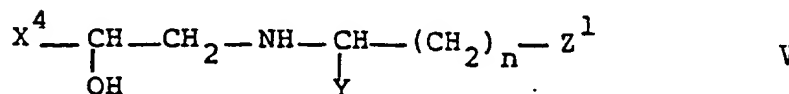
oder ein β -Ketoalogenid der Formel



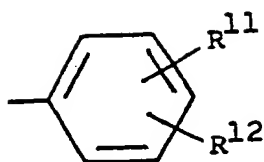
mit einem Amin der Formel



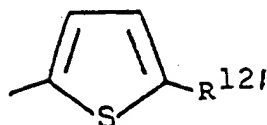
oder



worin Hal Brom, Chlor oder Jod; eine der Gruppen X^3 und X^4 eine Gruppe X^1 und die andere eine Gruppe X^2 darstellt;
 Z^1 einen Rest



oder

(Z¹)

5

R^{11} , R^{12} und R^{121} Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkanoyl, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, SO_2R^9 , $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R$,
 10 wobei R^{11} nicht Wasserstoff ist, falls R^{12} Hydroxy, nieder-Alkyl oder -Alkoxy ist;
 und n, X^1 , X^2 , Y, R, R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die bereits angegebene Bedeutung haben,
 umsetzt, wobei X^3 eine Gruppe X^1 ist, falls man eine Ver-
 15 bindung der Formel II oder III mit einer solchen der Formel IV umsetzt; dass man eine in einer erhaltenen Verbindung vorhandene $X^1-C(O)-$ bzw. $X^2-C(O)-$ Gruppe zu einer $X^1-CHOH-$ bzw. $X^2-CHOH-$ Gruppe reduziert und dass man gewünschtenfalls einen in einer Gruppe X^1 , X^2 , Y oder Z^1 des Reaktions-
 20 produktes enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II mit einer solchen
 25 der Formel IV oder V umsetzt, worin R^1 Wasserstoff, R^2 und R^3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Benzyloxy, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Hydroxymethyl, Amino, Acylamino, nieder-Alkylbenzylamino, Nitro, Trifluormethyl oder nieder-Alkylsulfonylmethyl; R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Carboxy,
 30 Cyano, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R^{10}$; R^5 und R^{51} Carboxy, Cyano, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy oder einen Rest $-C(R^6)=C(R^7)COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-C(O)R^9$ oder $-CH_2R^{10}$ sind.

35

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen n 1 oder 2, insbesondere 2, ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen X^1 Phenyl oder m-Trifluormethyl-phenyl, insbesondere Phenyl, ist.

5

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen X^2 Phenyl, m-Trifluormethyl-phenyl, nieder-Alkyl oder Wasserstoff, insbesondere Phenyl, ist.

10

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen Y Wasserstoff oder nieder-Alkyl, insbesondere Methyl, ist.

15

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 3-6, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen R^4 Wasserstoff; R^5 und R^{51} nieder-Alkanoyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, nieder-Alkoxycarbonyl oder nieder-Alkylcarbamoyl, insbesondere nieder-Alkanoyl oder Carbamoyl, sind.

20

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 3-7, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, in denen n 1 oder 2, insbesondere 2; X^1 Phenyl oder m-Trifluormethyl-phenyl, insbesondere Phenyl; X^2 Phenyl, m-Trifluormethyl-phenyl, nieder-Alkyl oder Wasserstoff, insbesondere Phenyl; Y Wasserstoff oder nieder-Alkyl, insbesondere Methyl; R^4 Wasserstoff, R^5 und R^{51} nieder-Alkanoyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, nieder-Alkoxycarbonyl oder nieder-Alkylcarbamoyl, insbesondere nieder-Alkanoyl oder Carbamoyl, sind.

30

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass man das p-[(R)-3-[Bis-[(R)- β -hydroxyphen-äthyl]amino]butyl]benzamid herstellt.

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0101069

Nummer der Anmeldung

EP 83 10 7908

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|---|---|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³) |
| X | DE-A-1 543 672 (HOFFMAN-LA ROCHE) * Seiten 1-3; Seite 13; Beispiel 38 * | 1, 3, 6, 10-12 | C 07 C 103/28 C 07 D 333/20 C 07 D 333/38 C 07 D 333/24 C 07 D 333/22 C 07 C 101/42 C 07 C 121/78 |
| X | FR-A-2 211 251 (PFIZER CORP.) * Seite 23, Beispiel 9A * | 1, 3, 5, 6 | C 07 C 101/28 C 07 C 143/80 C 07 C 93/14 A 61 K 31/135 A 61 K 31/165 |
| A | EP-A-0 007 204 (ELI LILLY & COMP.) * Ansprüche * | 1 | A 61 K 31/38 A 61 K 31/255 A 61 K 31/195 C 07 C 103/82 |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³) |
| | | | C 07 C 103/00 C 07 D 333/00 C 07 C 101/00 C 07 C 91/00 A 61 K 31/00 |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt. | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 14-11-1983 | Prüfer PAUWELS G.R.A. |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN | | | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet | | E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist | |
| Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie | | D : in der Anmeldung angeführtes Dokument | |
| A : technologischer Hintergrund | | L : aus andern Gründen angeführtes Dokument | |
| O : nichtschriftliche Offenbarung | | | |
| P : Zwischenliteratur | | | |
| T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze | | & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)